



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

110 年 04 月 第 193 期

## 本期專題

### 淺談枸杞多醣的研究發展

### 淺談枸杞多醣的研究發展

撰稿：陳安青藥師；校稿：雷才萱主任

#### 壹、前言

「藥食兩用」、「藥食同源」是華人社會長久存在的養生飲食文化與膳食習慣，例如枸杞子能夠滋陰並透過調節陰陽來增強肝、腎及維持眼睛功能。枸杞子是衛生福利部中醫藥司所公告，可同時提供食品使用之 37 種中藥材之一<sup>1</sup>，現今已廣泛應用於日常藥膳和果汁飲品中。

#### 貳、枸杞子簡介

枸杞子 (*Lycii Fructus*) 別名 Wolfberry Fruit<sup>2</sup>，本品為茄科 Solanaceae，藥用基原為植物枸杞 *Lycium chinense* Mill. 或寧夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 之乾燥成熟果實。本品呈長卵形或橢圓形，長 10~20 mm，直徑 3~8mm 表面鮮紅色或暗紅色，具不規則皺紋，略有光澤，頂端有小型凸起狀的花柱痕，另端有白色凹點狀的果梗痕。本品質柔潤，果肉厚，有黏性，內含種子 25~50 粒。種子扁腎形，長至 2.5mm，寬至 2mm，土黃色，表面有微細凹點，凹側有種臍。氣微，味甜，微酸。

《本草綱目》記載枸杞子甘平而潤，性滋而補，能補腎潤肺，生精益氣，乃平補之藥。枸杞子頻繁使用各種方劑之中，例如經典名方杞菊地黃丸<sup>3</sup>，為六味地黃丸加入枸杞、菊花而成，枸杞子入肝腎二經，既可補益肝腎兼可養肝明目；菊花清肝明目，疏散風熱。六味地黃丸滋補肝腎，治肝腎陰虛之腰膝痠軟，眼花頭暈、耳鳴耳聾等證，故杞菊地黃丸除有補益

肝腎之功外，兼有清肝明目之作用。

## 參、枸杞子的成分

枸杞子目前的研究已分析出 200 多種不同的成分<sup>4</sup>，包括類胡蘿蔔素、苯基丙烷、類黃酮、多酚和多糖。枸杞子具有廣泛的藥理活性，主要是由於其枸杞多醣 (lycium barbarum polysaccharides, LBPs) 含量<sup>5</sup>，佔乾果的 5–8%。LBPs 是一組水溶性糖結合物，分子量為 10–2300 kDa，LBPs 包含幾種單醣和 17 個氨基酸，包括鼠李糖 (rhamnose)、半乳糖 (galactose)、葡萄糖 (glucose)、阿拉伯糖 (arabinose)、甘露糖 (mannose) 和木糖 (xylose)<sup>6</sup>。LBPs 的不同部分具有不同的活性，並且半乳糖醛酸含量是 LBPs 活性的必要因素。

## 肆、LBPs 的生理功能與機轉<sup>6</sup>

研究顯示 LBPs 具有抗氧化、免疫調節、再生修復、抗糖尿病、抗骨質疏鬆、抗腫瘤、抗疲勞、抗輻射、護肝及神經保護等作用。

### 一、抗氧化功能

氧化損傷隨著年齡的增長而增加，一系列需氧細胞在代謝過程中產生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)<sup>7</sup>，其中包括超氧陰離子 ( $O_2^{\cdot-}$ )、羥基自由基 (OH) 和過氧化氫 ( $H_2O_2$ ) 等。高濃度的 ROS 會引起細胞氧化反應，這可能導致細胞衰老、凋亡甚至壞死。

人體中有兩種類型的抗氧化劑系統，第一類為抗氧化劑酶系統，包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、過氧化氫酶 (catalase, CAT)、穀胱甘肽過氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等；第二類的抗氧化劑系統是非酶促系統，包括麥角硫因 (ergothioneine)、維生素 C、維生素 E、穀胱甘肽 (glutathione)、褪黑激素、 $\alpha$ -硫辛酸 ( $\alpha$ -lipoic acid)、類胡蘿蔔素、微量元素銅、鋅及硒 (selenium, Se)。

SOD、CAT 和 GSH-Px 在體內合成，可以消除生物體在代謝過程中產生的有害分子，它們是主要的自由基清除物質。人體衰老後，SOD、CAT 和 GSH-Px 的含量降低，自由基清除劑減少，自由基增加並累積，導致不飽和脂肪酸氧化，產生大量脂質過氧化物。脂質過氧化的最終產物是丙二醛 (malondialdehyde, MDA)，具有細胞毒性，增加膜的損傷，此時如果補充外源抗氧化劑，便可以增加體內 SOD、CAT 和 GSH-Px 的含量，並有效抑制自由基的氧化損傷，減緩衰老。

抗氧化機制是抗衰老重要的一部分，氧化劑和抗氧化劑之間的不平衡，導致對細胞大分子的氧化損傷的積累。LBPs 是有效的自由基清除劑，對衰老模型的研究發現，LBPs 可有效清除  $O_2^{\cdot-}$  和 OH 等自由基，抑制了大鼠肝均質液中 MDA 的形成，清除  $O_2^{\cdot-}$  並阻止超氧化物形成，增加糖尿病大鼠的抗氧化酶活性並降低了 MDA 濃度，研究認為它可以保護組織免受氧化劑和自由基的攻擊，從而發揮其抗衰老作用。

Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) 在體內內源性抗氧化劑系統中扮演重要角色，它調節排毒和抗氧化劑基因，如第一型血色素氧化酵素 (heme oxygenase1: HO-1)、SOD 和 CAT

的表現。Nrf2 易位到細胞核中，並通過結合抗氧化劑反應因子 (antioxidant response element: ARE)，誘導抗氧化劑酶的表現。

LBP 可以透過活化 Nrf2/ARE 途徑來清除 ROS 和減少 DNA 損傷，進而保護部分因 UVB 輻射誘導的光損傷。在齧齒動物的研究，以缺血再灌注 (ischemia/reperfusion; I/R) 誘導視網膜損傷，LBP 活化的 Nrf2 /HO-1 抗氧化路徑，對視網膜有保護作用。

## 二、免疫調節

免疫系統是人體重要的防禦功能，分為先天性和後天性免疫。先天性免疫反應包括正常組織(皮膚,黏膜等)、巨噬細胞、嗜中性顆粒細胞和自然殺手細胞(natural killer cells, NK cell)等。後天性免疫在身體與外源抗原接觸時，免疫細胞可以選擇、辨識和清除這些外來抗原，但免疫系統隨著年齡的增長而下降，LBP 明顯上調腹膜巨噬細胞上 CD40、CD80、CD86 和 MHC II 類分子的表現，並活化巨噬細胞，顯著增強體內巨噬細胞的胞噬作用 (phagocytosis) 和胞吞作用(endocytosis)來增強先天免疫。另外，NK 細胞透過活化性接受器如 NKp46(natural cytotoxicity receptor 46)、NKp30(natural cytotoxicity receptor 30)及 NKp44(natural cytotoxicity receptor 44) 等辨識腫瘤細胞表面蛋白質分子，啟動免疫反應。LBP 促進 NK 細胞活化，增強干擾素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和穿孔素 (perforin) 的分泌，並增加 NKp30 的表現，顯著促進 NK 細胞識別變異的細胞，進而毒殺這些變異細胞。

LBP 可以增強細胞因子 (cytokine) 的分泌，細胞因子包括趨化因子 (chemokines)、干擾素 (interferons)、白介素 (interleukins)、淋巴因子 (lymphokines) 和腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor)，細胞因子在細胞信號傳導中很重要，可調節體液免疫和細胞免疫反應之間的平衡。濾泡輔助性 T 細胞 (follicular helper T cell, Tfh) 被認為是輔助性 T 細胞的一個亞群，它調節 B 細胞成熟和功能的多個階段。LBP 能夠活化表現型為 CXCR5<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> 的濾泡輔助性 T 細胞 (chemokine receptor5<sup>+</sup> programmed death 1<sup>+</sup> Follicular helper T cell)，並誘導白細胞介素-21 (interleukin-21, IL-21) 分泌，而 IL-21 在 B 細胞增殖、分化及抗體轉換中有重要作用。

## 三、抗腫瘤活性<sup>4</sup>

LBP 的抗癌活性是由其對癌組織或癌細胞的作用而產生，主要是由於抑制了細胞的生長，阻滯了細胞週期以及誘導細胞凋亡。LBP 對不同癌細胞的抗腫瘤活性如表一。

表一、LBP 的抗腫瘤活性和機制

| 抗腫瘤活性  | 機制          | 腫瘤模型                          | 實驗類型 |
|--------|-------------|-------------------------------|------|
| 降低細胞活力 | 抑制腫瘤的生長     | MCF-7, T47D, SMMC-7721, DU145 | 體外   |
| 調節細胞凋亡 | 誘導細胞凋亡      | MCF-7, BIU87                  | 體外   |
| 調節細胞週期 | 在 G1*階段停滯細胞 | SW480, Caco-2 細胞              | 體外   |
| 調節免疫活性 | 增強免疫力       | 老鼠                            | 體內   |

\*G1: 細胞週期中細胞生長的時期，此時細胞代謝活化，複製所需胞器以及一些細胞質的組成，以供下一階段複製染色體使用。

## 四、LBP 的神經保護作用<sup>4</sup>

一項研究觀察到 LBP 對小鼠局部腦缺血再灌流損傷的保護作用，發現接受 LBP 預處理組的神經功能缺損評分顯著降低；而接受 LBP (10、20 和 40 mg/kg) 的動物組，其神經元凋亡的狀態，顯示劑量依賴性且神經元損傷減少。LBP 的神經保護作用和分子機制如表二。

表二、LBP 的神經保護作用和機制

| 神經保護作用          | 分子機制  | 實驗類型  |
|-----------------|---|-------|
| 改善神經退行性疾病       | 增加 Akt 的活動；調節 HSP60 / HSP70 的表達；減少胱天蛋白酶級聯反應                 | 體外，體內 |
| 抑制氧化            | 增加 SOD，CAT 和 GSH-Px；降低 ROS 水平，抑制 JNK 通路                     | 體外，體內 |
| 抑制炎症            | NF-κB 的抑制   | 體內    |
| 抑制神經細胞異常分化      | 增加海馬神經元幹細胞的分化並抑制異常分化  | 體外    |
| 抑制細胞凋亡          | 促進 Bcl-2，抑制 Bax，過度表達 CytC 基因                                | 體內    |
| 降低谷氨酸毒性         | 降低谷氨酸對 PC12 細胞的神經毒性作用；抑制 ROS 積累，LDH 釋放和 Ca <sup>2+</sup> 超載 | 體內    |
| 抑制微血管內皮細胞管狀結構形成 | 暫無報告  | 體內    |
| 缺血性視網膜病中的神經保護劑  | 增強蛋白激酶 Cα 的免疫反應性並減輕膠質纖維酸性蛋白的表達 <sup>8</sup>                 | 體內    |

Akt：也稱為蛋白激酶 B (Protein kinase B: PKB)

HSP60 / HSP70：熱休克蛋白質或熱緊迫蛋白質 (heat shock/stress protein: hsp)

JNK：c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinases, JNKs)

NF-κB：nuclear factor-kappa B

Bcl2：抑制細胞凋亡的蛋白質

Bax：促進細胞凋亡的蛋白質

CytC：細胞色素 c (cytochrome c)

PC12：由大白鼠腎上腺髓質嗜鉻細胞瘤選殖而成的細胞株

LDH：乳酸脫氫酶 (Lactic dehydrogenase)

Cα：Protein kinase C alpha

## 五、其他生物活性

在體外和體內實驗模型中探索 LBP 的抗氧化、抗腫瘤、免疫調節和神經保護作用，除此之外，LBP 還具有其他生物學活性，例如保護肝臟免受肝毒性、減輕乾眼病、引發抗糖尿病作用、增強細胞能力、減少細胞形態損害和防止紫外線侵害等。作為生物活性成分，LBP 具有多種生物學功能，並顯示出對健康的潛在益處，LBP 的其他生物學活性和機理總結於表三。

表三、LBP 的其他生物活性和機制

| 生物活性              | 機制                           | 實驗類型 |
|-------------------|------------------------------|------|
| 減輕糖尿病睪丸功能障礙       | PI3K / Akt 途徑的異常自噬的抑制        | 體內   |
| 抑制血管病變            | 調節 p38MAPK 信號通路，抑制葡萄糖的吸收     | 體內   |
| 防止紫外線引起的傷害        | Nrf2 的激活                     | 體內   |
| 保護肝臟免受肝毒性         | 調節氧化反應                       | 體內   |
| 減輕 CCl4 誘導的肝纖維化作用 | TLRs /NF-κB 信號通路表達的抑制        | 體內   |
| 減輕乾眼症             | Schirmer 的測試，淚膜破裂時間 (BUT) 測量 | 體內   |
| 防止神經毒性            | 上調 Nrf2 / HO-1 信號            | 體外   |
| 改善鎊誘導的睪丸損傷        | 調節氧化反應                       | 體內   |

PI3K：磷酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase)

p38MAPK：絲裂原活化蛋白激酶中的一類 (mitogen-activated protein kinase)

Nrf2：一種對氧化還原反應敏感之轉錄因子 (nuclear factor erythroid-2-related factor)

TLR：類鐸受體 (Toll-like receptors)

Schirmer test：淚液測試

BUT：淚膜破裂時間 (tear breakup time)

## 伍、總結

枸杞子在《神農本草經》中被列為上品，作為傳統中藥和食品補充劑在中國已有 2,000 多年歷史，枸杞多醣是枸杞子的主要活性成分，具有多種生物活性，如延緩衰老、免疫調節、抗氧化、抗腫瘤、抗衰老和抗輻射等，其獨特的藥理作用引起了國內外研究學者廣泛關注。枸杞多醣已然成為藥品、食品等重點研究課題，目前已發表多篇研究提供了證據，說明枸杞多醣其在醫學應用中的作用，為現代醫學中功能性食品和治療劑奠定基礎，開發做為保健食品也有良好的發展前景，值得重視。

## 陸、參考資料

1. 衛生福利部中醫藥司。公告「可同時提供食品使用之中藥材」品項。Available at <https://dep.mohw.gov.tw/DOCMAP/cp-754-39873-108.html> Accessed 04/2021
2. 陳時中主編：台灣中藥典，第三版。台北，衛生福利部，2018：215。
3. 陳時中主編：台灣中藥典，第三版。台北，衛生福利部，2018：(108)。
4. Tian X, Liang T, Liu Y, et al. Extraction, structural characterization, and biological functions of Lycium barbarum polysaccharides: A review. *Biomolecules*. 2019; 9(9): 389.
5. Cheng J, Zhou ZW, Sheng HP, et al. An evidence-based update on the pharmacological activities and possible molecular targets of Lycium barbarum polysaccharides. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015; 9: 33-78.
6. Gao Y, Wei Y, Wang Y, et al. Lycium barbarum: a traditional Chinese herb and a promising anti-aging agent. *Aging and disease*. 2017; 8(6): 778-791.

7. Afanas'ev I. Mechanisms of superoxide signaling in epigenetic processes: relation to aging and cancer. *Aging and disease*. 2015; 6(3), 216.
8. Yang D, So KF, Lo AC. Lycium barbarum polysaccharide extracts preserve retinal function and attenuate inner retinal neuronal damage in a mouse model of transient retinal ischaemia. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2017; 45(7), 717-729.